



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 199 15 601 A 1**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 C 215/42

C 07 C 215/38

C 07 C 215/64

C 07 C 217/74

(21) Aktenzeichen: 199 15 601.8
(22) Anmeldetag: 7. 4. 1999
(43) Offenlegungstag: 19. 10. 2000

(71) Anmelder:

Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

(72) Erfinder:

Sundermann, Bernd, Dipl.-Chem. Dr., 52066 Aachen, DE; Hennies, Hagen-Heinrich, Dipl.-Biol. Dr., 52152 Simmerath, DE; Kögel, Babette-Yvonne, Dr., 52379 Langerwehe, DE; Buschmann, Helmut, Dipl.-Chem. Dr., 52066 Aachen, DE

(56) Entgegenhaltungen:

| | |
|----|--------------|
| DE | 28 39 891 A1 |
| AT | 2 86 28B |
| US | 41 55 935 |
| EP | 01 38 030 A2 |

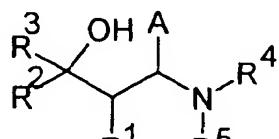
Patent Abstracts of Japan, JP 60-2 46 349 A,
Chemical Abstracts, Vol. 130, Nr. 13882;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate, deren Herstellung und Verwendung

(57) Die Erfindung betrifft substituierte 3-Amino-3-arylpropan-1-ole der allgemeinen Formel I,



I

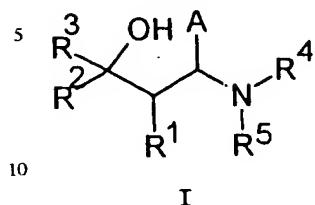
worin R¹ bis R⁵ und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben sowie deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel.

DE 199 15 601 A 1

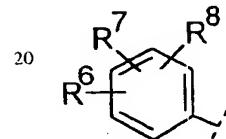
DE 199 15 601 A 1

Beschreibung

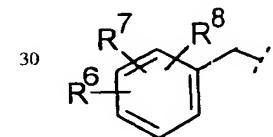
Die Erfindung betrifft substituierte 3-Amino-3-arylpropan-1-ole, der allgemeinen Formel I,



worin
R¹, R², jeweils unabhängig voneinander, C₁₋₆-Alkyl oder R¹ und R² zusammen einen (CH₂)₂₋₆-Ring bilden, der auch
15 benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann,
R³ C₂₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Aryl mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem, C₁₋₃-Alkylphenyl, ein substituierter Phenyl der Formel XI



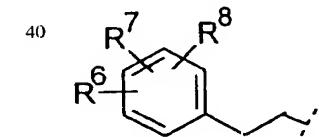
ein substituiertes Benzyl der Formel XII



35

XII,

oder
ein substituiertes Phenethyl der Formel XIII



XIII,

R⁴, R⁵, jeweils unabhängig voneinander, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl oder R⁴ und R⁵ zusam-
men einen (CH₂)₃₋₆- oder CH₂CH₂OCH₂CH₂-Ring bilden,
50 R⁶ bis R⁸, jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, CHF₂, CF₃, OH, OCF₃, OR¹⁴, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁴, Phenyl, SO₂CH₃,
SO₂CF₃, C₁₋₆-Alkyl, CN, COOR¹⁴, CONR¹⁵R¹⁶ oder R⁶ und R⁷ zusammen einen OCH₂O, OCH₂CH₂O, CH=CHO,
CH=C(CH₃)O oder (CH₂)₄-Ring bilden, worin
R¹⁴ C₁₋₆-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl und
R¹⁵, R¹⁶, jeweils unabhängig voneinander, H, C₁₋₆-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, und

55 A ein Arylrest, der gegebenenfalls Heteroatome im Ringsystem aufweist,
bedeuten,
und deren Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, sowie
deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel.

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung, denn
60 Schmerz gehört zu den Basissymptomen in der Klinik. Zur Zeit besteht ein weltweiter Bedarf an zusätzlicher, nicht aus-
schließlich opioider, aber gut wirksamer Schmerztherapie. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte
und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche
und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl
von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur No-
ciception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische Opioide wie z. B. Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz
wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z. B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation, Sucht, Ab-
hängigkeit und Toleranzentwicklung limitiert. Sie können daher nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen wie z. B.

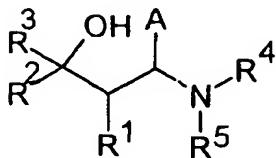
DE 199 15 601 A 1

speziellen Verordnungsvorschriften über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosierungen gegeben werden (Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990). Außerdem sind sie bei einigen Schmerzzuständen, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, weniger wirksam.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, eine neue Strukturklasse analgetisch wirksamer Substanzen zu finden, die sich zur Schmerztherapie eignen.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungsklasse der allgemeinen Formel I diese Forderung erfüllt und sich durch eine ausgeprägte analgetische Wirkung auszeichnet.

Die Erfindung betrifft daher substituierte 3-Amino-3-arylpropan-1-ole der allgemeinen Formel I,



I

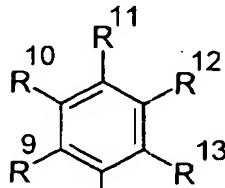
worin die Reste R¹ bis R⁵ und A die oben angegebene Bedeutung haben und die entsprechenden Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R¹ und R² zusammen einen (CH₂)₂₋₆-Ring bilden, der gegebenenfalls benzokondensiert oder phenylsubstituiert ist, R³ bis R⁵ und A die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R¹ und R² zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, der gegebenenfalls benzokondensiert oder phenylsubstituiert ist, R³ bis R⁵ und A die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R³ ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R¹, R², R⁴ und R⁵ und A die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIV



XIV,

worin

R⁹ bis R¹³, jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, SO₂CH₃, SO₂CF₃, C₁₋₆-Alkyl, Phenyl, CN, COOR¹⁴, NO₂ oder R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OCH₂O- oder OCH₂CH₂O-Ring bilden, R¹⁴ C₁₋₆-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl

oder Thiophen bedeutet und die Reste R¹ bis R⁵ die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R¹ und R² zusammen einen (CH₂)₂₋₆-Ring bilden, der gegebenenfalls benzokondensiert oder phenylsubstituiert ist, R³ ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl, substituiertem Benzyl oder substituiertem Phenethyl darstellt, R⁴ bis R⁵ und A die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R¹ und R² zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, der gegebenenfalls benzokondensiert oder phenylsubstituiert ist, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIV oder Thiophen bedeutet, R³ ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R⁴ bis R⁵ die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R¹ und R² zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIV oder Thiophen, R³ ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R⁴ bis R⁵ die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R¹ und R² zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, A Thiophen, R³ ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R⁴ bis R⁵ die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I bedeuten.

Zu weiteren bevorzugten Verbindungen zählen:

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorophenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

- (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid
 3-[(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]phenol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-(4-Chlorphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 5 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorophenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-p-tolylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-(4-Dimethylaminophenyl)-2-[(RS)-dimethylaminophenylmethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexariol, Hydrochlorid
 10 (1RS,2RS)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 15 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-furan-3-ylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-Butyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (+)-cis,anti-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (-)-cis,anti-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 4-[(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]phenol, Hydrochlorid
 20 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(4-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 25 (1RS,2RS)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(2-Chlor-4-fluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol, Hydrochlorid
 30 (1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(3-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 35 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)-methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 40 (1SR,2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-((RS)-3-dimethylaminomethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 45 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)bicyclohexyl-1-ol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 50 (1SR,2RS)-1-(2,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)-methyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(2,5-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 55 (1SR,2RS)-1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexariol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(2,3-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS,3SR)-1-Dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-diphenylpentan-3-ol, Hydrochlorid
 60 (1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-bromophenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 65 4-[(RS)-Dimethylamino-[(1RS,2RS)-2-hydroxy-2-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexyl]methyl]benzonitril, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

DE 199 15 601 A 1

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorophenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 Methyl-4-[(1RS,RS)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]benzoat, Hydrochlorid
 (1RS,2SR,4SR)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-(4-Bromphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-1-ylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminopentafluorophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS,3SR)-3-(4-tert.-Butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel I als Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren.

Der Ausdruck "C₁₋₆-Alkyl" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butan, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Neopentyl und n-Hexyl genannt.

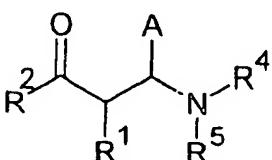
Der Ausdruck "C₃₋₇-Cycloalkyl" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl erwähnt.

Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte vorzugsweise aromatische Ringsysteme, die gegebenenfalls Heteroatome im Ringsystem aufweisen können. Vorfzugsweise sind die Arylreste ein- oder mehrfach mit den Resten R⁹ bis R¹³ substituiert. Die vorzugsweise 5- oder 6-gliedrigen ungesättigten, gegebenenfalls mit weiteren Ringen kondensierten heterocyclischen Verbindungen weisen ein oder zwei Heteroatome, wie Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel im Ringsystem auf.

Beispielhaft seien aus der Gruppe der Heteroaryle Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin aufgeführt.

Des weiteren sind Verfahren zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel I ein Erfindungsgegenstand.

Diese Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind dadurch gekennzeichnet, daß man Mannich-Basen der Formel II mit geeigneten Nukleophilen, vorzugsweise metallorganischen Verbindungen R³Y, in denen Y MgCl, MgBr, MgI oder Li bedeutet, bei Temperaturen zwischen -70°C und +110°C umsetzt



II.

Die Umsetzung einer Mannichbase der Formel II mit einer Grignardverbindung R³Y, in der Y MgCl, MgBr oder MgI bedeutet, oder mit einer lithiumorganischen Verbindung R³Li kann in einem aliphatischen Ether, beispielsweise Diethylether und/oder Tetrahydrofuran, einem Kohlenwasserstoff, beispielsweise Hexan oder Toluol, oder Gemischen aus Kohlenwasserstoffen und aliphatischen Ethern, bei Temperaturen zwischen -70°C und +110% durchgeführt werden. Die Darstellung einer Grignard-Verbindung R³Y kann mit oder ohne Zusatz eines Mitführreagenses, vorzugsweise 1,2-Dibromethan, erfolgen. Alternativ können aromatische Grignard-Verbindungen R³Y durch Umsetzung eines aromatischen Iodids R³I mit einer Organomagnesiumverbindung, beispielsweise Isopropylmagnesiumchlorid oder Diisopropylmagnesium, durch Iod-Magnesiumaustausch erhalten werden. Lithiumorganische Verbindungen R³Li lassen sich aus Organohalogenverbindungen R³Z, in denen Z Cl, Br oder I bedeutet, durch Umsetzung mit beispielsweise einer n-Butyllithium/Hexan-Lösung durch Halogen-Lithiumaustausch erhalten.

Bei der Umsetzung einer Mannichbase der Formel II mit einer metallorganischen Verbindung R³Y werden in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt tertiäre Alkohol mit der relativen Konfiguration der Formel Ia erhalten, in denen die Dimethylaminoarylgruppe cis bzw. syn zur Hydroxylgruppe angeordnet ist. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich durch säulenchromatographische Trennung oder durch Kristallisation, auch ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, diastereomerer rein erhalten.

5

10

15

20

25

30

35

40

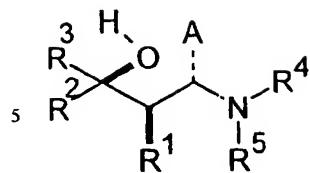
45

50

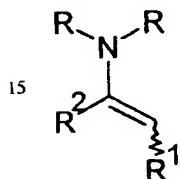
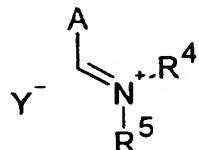
55

60

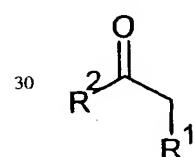
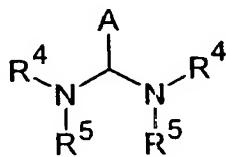
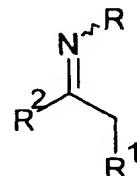
65

**Ia**

10 Die Mannichbasen der Formel II lassen sich durch Umsetzung von Enaminen der Formel III mit einem Imminiumsalz der Formel IV, in dem Y beispielsweise Cl^- , AlCl_4^- , Br^- oder I^- bedeutet, erhalten.

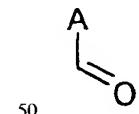
**III****IV**

20 Die Enamine werden nach literaturbekannten Verfahren aus Ketonen der Formel V und sekundären Aminen, beispielsweise Dimethylamin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morpholin, hergestellt (Acta Chem. Scand. B 38 (1984) 49–53). Die Imminiumsalze werden nach literaturbekannten Verfahren durch Umsetzung von Aminalen der Formel VI mit Säurenchloriden, beispielsweise Acetylchlorid oder Thionylchlorid, hergestellt (Houben-Weyl – Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925–1929).

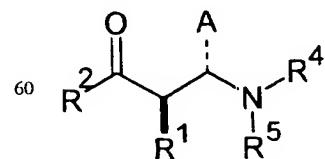
**V****VI****VII**

30 Die Imminiumsalze der Formel IV müssen dabei nicht isoliert werden, sondern können in situ erzeugt und mit Enaminen der Formel III zu Mannichbasen der Formel II umgesetzt werden (Angew. Chem. 106 (1994) 2531–2533). Aufgrund der Keto-Enol-Tautomerie analogen Enamin-Imin-Tautomerie sind statt der Enamine der Formel III auch Imine der Formel VII einsetzbar. Alternativ können Ketone der Formel V auch direkt mit Imminiumsalzen der Formel IV umgesetzt werden.

40 Mannichbasen der Formel II können aber auch durch Umsetzung von Enaminen der Formel III mit einem aromatischen Aldehyd der Formel VIII und einem sekundären Amin HNR^4R^5 , auch in Form des korrespondierenden Hydrochlorids $\text{HNR}^4\text{R}^5 \cdot \text{HCl}$, in Gegenwart von Triethylamin, Chlortrimethylsilan und Natriumiodid direkt hergestellt werden (Synlett (1997) 974–976).

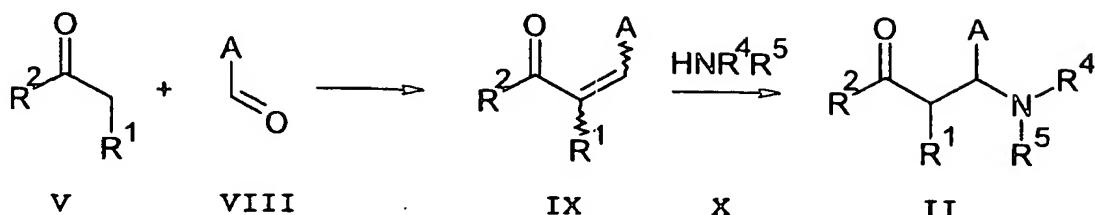
**VIII**

50 Die Mannichbasen der Formel II werden mit den oben beschriebenen Verfahren in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt mit der relativen Konfiguration der Formel IIa erhalten, in denen die Arylgruppe anti zu R¹ angeordnet ist. Die Verbindungen der Formel IIa lassen sich durch Kristallisation, auch ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, oder durch chromatographische Trennung diastereomerenrein erhalten.

**IIa**

65 Weniger stereoselektiv verläuft dagegen die Darstellung von Mannichbasen der Formel II durch 1,4-Addition sekundärer Amine der Formel X an Enone der Formel IX, die aus der Aldolkondensation von Ketonen der Formel V mit aromatischen Aldehyden der Formel VIII erhalten werden (US 4,017,637). Diese Vorgehensweise eignet sich daher zur

Darstellung der anderen möglichen Stereoisomeren.



Werden chirale Amine zur Darstellung von Enaminen der Formel III oder Iminen der Formel VII eingesetzt, so können in der nachfolgenden Mannichreaktion enantiomeren-angereicherte bis enantiomerenreine Mannichbasen der Formel II erhalten werden (Houben-Weyl – Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925–1929).

3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R³ einen phenolischen Substituenten enthält, lassen sich beispielsweise aus den entsprechenden Methylether-Derivaten mit Diisobutylaluminiumhydrid in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, beispielsweise Toluol, bei einer Temperatur zwischen 60°C und 130°C herstellen (Synthesis (1975) 617–630).

Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in bekannter Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in wässriger Lösung.

Die der Formel I entsprechenden Substanzen sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimittel eignen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I. Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel als Analgetika.

Die erfindungsgemäßen Analgetika enthalten neben mindestens einem 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivat der Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trocken Zubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I verzögert freisetzen.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,5 bis 500 mg/kg wenigstens eines 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivats der Formel I appliziert.

Pharmakologische Untersuchungen

Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I. C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237–240 (1959)) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25–30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02%igen wässrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5% Äthanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45°C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der schmerzinduzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5–20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhalten. Alle Substanzen wurden in der Standarddosierung von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (%Hemmung) der Writhingreaktion durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

Writhingreaktionen

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \frac{\text{der behandelten Tiere}}{\text{Writhingreaktionen der Kontrolltiere}} * 100$$

Für einige Substanzen wurde aus der dosisabhängigen Abnahme der Writhingreaktionen im Vergleich zu parallel untersuchten Phenylchinon-Kontrollgruppen mittels Regressionsanalyse (Auswerteprogramm Martens EDV Service, Eckental) die ED₅₀-Werte mit 95% Vertrauensbereich der Writhingreaktion berechnet.

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung. Die Ergebnisse

DE 199 15 601 A 1

sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle

Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

| | Beispiel | %Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös | Beispiel | %Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös |
|----|----------|---|----------|---|
| 10 | 1 | 85 | 30 | 85 |
| 15 | 2 | 88 | 31 | 85 |
| 20 | 3 | 83 | 32 | 76 |
| 25 | 4 | 75 | 33 | 100 |
| 30 | 5 | 100 | 34 | 84 |
| 35 | 6 | 83 | 35 | 99 |
| 40 | 7 | 85 | 36 | 81 |
| 45 | 8 | 81 | 37 | 100 |
| 50 | 9 | 73 | 38 | 93 |
| 55 | 10 | 97 | 39 | 85 |
| 60 | 11 | 99 | 40 | 94 |
| 65 | 12 | 95 | 41 | 72 |
| | 13 | 100 | 42 | 88 |
| | 14 | 70 | 43 | 76 |
| | 15 | 73 | 44 | 80 |
| | 16 | 75 | 45 | 100 |
| | 17 | 100 | 46 | 82 |
| | 18 | 100 | 47 | 68 |
| | +19 | 74 | 48 | 89 |
| | -19 | 88 | 49 | 94 |
| | 20 | 96 | 50 | 100 |
| | 21 | 97 | 51 | 85 |
| | 22 | 68 | 52 | 99 |
| | 23 | 100 | 53 | 70 |
| | 24 | 97 | 54 | 90 |
| | 25 | 100 | 55 | 98 |
| | 26 | 94 | 56 | 92 |
| | 27 | 82 | 57 | 94 |
| | 28 | 100 | 58 | 84 |
| | 29 | 96 | 59 | 98 |

Tabelle

Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

| Beispiel | %Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös |
|----------|--|
| 60 | 59 |
| 61 | 63 |
| 62 | 90 |
| 63 | 94 |
| 64 | 86 |
| 65 | 88 |
| 66 | 76 |
| 67 | 91 |
| 68 | 84 |
| 69 | 55 |
| 70 | 45 |
| 71 | 98 |
| 72 | 55 |
| 73 | 89 |
| 74 | 75 |
| 75 | 37 |
| 76 | 57 |
| 77 | 60 |
| 78 | 84 |
| 79 | 54 |
| 80 | 71 |
| 81 | 75 |
| 82 | 100 |
| 83 | 85 |

Beispiele

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Die Angabe Ether bedeutet Diethylether.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040–0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

Die dünnenschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Racemattrennungen wurden auf einer Chiracel OD Säule 250 × 4,6 mm mit Vorsäule der Firma Daicel durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volu-

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 199 15 601 A 1

men angegeben.

RT bedeutet Raumtemperatur, Vol.% Volumenprozent, m% Massenprozent und %ee Enantiomerenüberschuß in Prozent.

Beispiel 1

(1*S*,2*R*,2*S*)-2-((*RS*)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

Benzylidendifdimethylammoniumchlorid

10 g (56 mmol) N,N,N',N'-Tetramethyl-C-phenylmethandiamin (J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 1114–1116) wurden in 100 ml Ether gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Es wurden unter Stickstoff 4,0 ml (56 mmol) Acetylchlorid zugegeben. Nach den ersten Tropfen fiel ein weißes Salz aus, die Temperatur erhöhte sich leicht. Nach 15 Stunden bei RT wurde abdekantiert, der Feststoff dreimal mit je 100 ml Ether gewaschen, über eine Schutzgasfritte unter Stickstoff filtriert und im Ölumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 7,7 g Benzylidendimethylammoniumchlorid (80,9% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

(2R,S)-2-(RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon

3. Stufe

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

40 1,08 g (44,5 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Tetrahydrofuran p. a. gerührt. Es wurden 5,57 ml (44,5 mmol)
 3-Bromanisol, gelöst in 40 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter
 Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 11 g (41,1 mmol) des nach Stufe 2 erhaltenen Hydrochlorids von
 45 (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol wurde mit 100 ml Wasser und 10 ml Natronlauge (32 m%)
 die Base freigesetzt, dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat ge-
 trocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 8,57 g (37 mmol) dieser
 50 Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufar-
 beitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugetropft und bei RT dreimal mit je
 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, fil-
 triert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 12,4 g Rohbase (99,0% der Theorie) erhal-
 ten. Die Rohbase wurde in 125 ml 2-Butanon gelöst und nacheinander 0,33 ml (18,3 mmol) Wasser und 4,63 ml
 55 (36,5 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Der Ansatz wurde 15 Stunden bei RT aufbewahrt, der ausgefallene Fest-
 stoff abgesaugt, mit kleinen Portionen Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.
 Auf diese Weise wurden 8,27 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol,
 55 Hydrochlorid (59,4% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 227–229°C erhalten.

Beispiel 2

(1RS,2RS)-2-[(RS)-Dimethylaminophenylmethyl]-1-(3-fluorophenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

60 0,87 g (36,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 4,02 ml (36,0 mmol) 3-Bromfluorbenzol, gelöst in 30 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde
 65 eine Stunde bei RT nachgerührt. 7,0 g (30 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 9,27 g Rohbase (93,6% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-

DE 199 15 601 A 1

Butanon 6,04 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (54,8% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

Beispiel 3

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

0,87 g (36,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 3,8 ml (36,0 mmol) Brombenzol, gelöst in 30 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 7,0 g (30 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 8,99 g Rohbase (96,0% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6,85 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid (65,4% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

Beispiel 4

3-[(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]phenol, Hydrochlorid

1. Stufe

(3-Bromphenoxy)trimethylsilan

Zu 49,3 g (0,285 mol) 3-Bromphenol wurden unter Stickstoff 23,4 g (0,145 mol) Hexamethylsilazan getropft, die Lösung langsam auf 150°C erhitzt und 1 Stunde bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Zur Reinigung wurde bei 6 mbar destilliert, die Hauptfraktion siedete bei 79°C. Auf diese Weise wurden 66,7 g (3-Bromphenoxy)trimethylsilan (95,5% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

3-[(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]phenol, Hydrochlorid

1,25 g (51,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 12,7 g (51,6 mmol) (3-Bromphenoxy)trimethylsilan aus Stufe 1, gelöst in 30 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 10,0 g (43,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 150 ml Salzsäure (1 M) zugegeben, es entstanden zwei Phasen und ein in Aceton lösliches Öl. Die wässrige Phase und das in Aceton gelöste Öl wurden mit Natriumhydrogencarbonat leicht alkalisch gestellt (pH ca. 8) und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 7,51 g Rohbase erhalten, die auf eine 5,5 × 50 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/Methanol 24 : 1 ergab 0,85 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 10 ml Wasser und Natriumhydrogencarbonat die Base freigesetzt (pH ca. 8), dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Die erhaltenen 670 mg Base wurden auf eine 3 × 17 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 2 : 3 ergab 580 mg Base, aus der mit 0,16 ml Salzsäure (32 m%) und 5 ml Aceton 0,53 g des 3-[(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]-phenol, Hydrochlorids erhalten wurden (3,4% der Theorie), das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

Beispiel 5

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,88 g (36,3 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 4,55 ml (36,3 mmol) 4-Bromanisol, gelöst in 30 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 7,0 g (30,3 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 10,5 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 4,24 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (37,2% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 150°C zersetzt.

DE 199 15 601 A 1

Beispiel 6

(1RS,2RS)-1-(4-Chlorphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

- 5 0,63 g (25,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 4,97 g (25,9 mmol) 4-Bromchlorbenzol, gelöst in 30 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 5,0 g (21,6 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 7,24 g Rohbase (97,4% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 5,43 g (1RS,2RS)-1-(4-Chlorphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenyl)methyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (66,0% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 175°C zersetzt.

15

Beispiel 7

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorophenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

- 20 0,50 g (20,7 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,28 ml (20,7 mmol) 4-Bromfluorbenzol, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 4,0 g (17,3 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 5,50 g Rohbase (97,2% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,61 g, (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorophenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (57,4% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 150°C zersetzt.

30

Beispiel 8

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-p-tolylcyclohexanol, Hydrochlorid

- 35 0,50 g (20,7 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,55 ml (20,7 mmol) 4-Bromtoluol, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 4,0 g (17,3 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 5,35 g Rohbase (95,7% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,73 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-p-tolyl-cyclohexanol, Hydrochlorid (27,8% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 168–169°C erhalten.

45

Beispiel 9

(1RS,2RS)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

50

1. Stufe

C-(3-Methoxyphenyl)-N,N,N',N'-tetramethylmethandiamin

- 55 18,3 ml (0,15 mol) 3-Anisaldehyd wurden mit 38 ml (0,30 mol) Dimethylaminlösung (40 m% in Wasser) unter Rühren für fünf Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend für 15 Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Kaliumcarbonat-Lösung und festes Kaliumcarbonat zugegeben, bis ein pH von ca. 9 erreicht war. Es wurde dreimal mit je 200 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Auf diese Weise wurden 27,0 g C-(3-Methoxyphenyl)-N,N,N',N'-tetramethylmethandiamin (86,3% der Theorie) erhalten.

60

2. Stufe

(3-Methoxybenzyliden)dimethylammoniumchlorid

- 65 30 g (144 mmol) C-(3-Methoxyphenyl)-N,N,N',N'-tetramethylmethandiamin aus Stufe 1 wurden in 200 ml Ether gelöst und im Eisbad (Methanol/Eis 1 : 1) auf -10°C gekühlt. Unter Stickstoff wurden 10,3 ml (144 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Es fiel ein weißes Salz aus, die Temperatur erhöhte sich leicht. Nach 15 Stunden bei RT wurde abdekantiert, der Feststoff dreimal mit je 100 ml Ether gewaschen, über eine Schutzgasfritte unter Stickstoff filtriert und im Ölump-

DE 199 15 601 A 1

penvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 19,8 g (3-Methoxybenzyliden)dimethylammoniumchlorid (68,8% der Theorie) erhalten.

3. Stufe

(2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanon

15,3 ml (95 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen wurden in 100 ml Dichlormethan gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Röhren wurden 19 g (95 mmol) (3-Methoxybenzyliden)dimethylammoniumchlorid aus Stufe 2 zugegeben, die Mischung innerhalb von zwei bis drei Stunden auf -30°C erwärmt und 15 Minuten bei dieser Temperatur gelagert. Zur Aufarbeitung wurden 60 ml halbkonzentrierte Salzsäure zugegeben und 5 Minuten nachgerührt. Bei RT wurde mit 50 ml Ether extrahiert, die wässrige Phase mit 100 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) versetzt und schnell dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. Auf diese Weise wurden 19,1 g Rohbase (76,6% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 18,0 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanon (63,7% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 142°C erhalten.

4. Stufe

(1RS,2RS)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

0,55 g (22,4 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,6 ml (22,4 mmol) 3-Bromchlorbenzol, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 6 g (20,1 mmol) des nach Stufe 3 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanon wurde mit 60 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 60 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 4,9 g (18,7 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Minuten bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 6,51 g Rohbase (100% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 5,0 g (1RS,2RS)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (70,1% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 131–133°C erhalten.

Beispiel 10

(1RS,2RS)-1-(4-Dimethylaminophenyl)-2-[(RS)-dimethylaminophenylmethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

0,50 g (20,7 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 4,14 g (20,7 mmol) 4-Brom-N,N-dimethylaminolin, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei 55°C nachgerührt. 4,0 g (17,3 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylaminophenylmethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Minuten bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 6,24 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 4 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,90 g Rohbase (26,9% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,88 g (1RS,2RS)-1-(4-Dimethylaminophenyl)-2-[(RS)-dimethylaminophenylmethyl]-cyclohexanol, Hydrochlorid (10,9% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 124–125°C erhalten.

Beispiel 11

(1RS,2RS)-1-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-[(RS)-dimethylaminophenylmethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

2,61 g (13 mmol) 4-Brom-1,2-methylendioxybenzol wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Röhren würden 9,35 ml (15 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Es wurde 30 Minuten nachgerührt und dann 3,0 g (13 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylaminophenylmethyl]cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, bei Eisbadkühlung zugetropft und innerhalb zweier Stunden auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 70 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,67 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,05 g (1RS,2RS)-1-Ben-

DE 199 15 601 A 1

zo[1,3]dioxol-4-yl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (60,3% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 209°C erhalten.

Beispiel 12

5

(1RS,2RS)-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

2,82 g (13 mmol) 3-Bromveratrol wurden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Rühren wurden 9,35 ml (15 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) so zuge-tropft, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Es wurde 30 Minuten nachgerührt und dann 3,0 g (13 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, bei Eisbadkühlung zugetropft und innerhalb zwei Stunden auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 70 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 5,09 g Rohbase (106% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,73 g (1RS,2RS)-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (70,8% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 205–207°C erhalten.

Beispiel 13

20

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,63 g (25,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 5,21 g (25,9 mmol) 3-Methoxybenzylbromid, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 5,0 g (21,6 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 7,53 g Rohbase (98,6% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 4,45 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (52,8% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 160°C zersetzt.

Beispiel 14

35

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,63 g (25,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 4,43 g (25,9 mmol) Benzylbromid, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 5,0 g (21,6 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 6,84 g Rohbase (97,9% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,61 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (20,7% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 223–225°C erhalten.

Beispiel 15

50

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,25 g (10,3 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,2 g (10,3 mmol) 5-Brom-2-fluorbenzotrifluorid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 1,80 g (8,57 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 40 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,9 g Rohbase (126% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser im 2-Butanon 2,14 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (63,7% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 234–237°C erhalten.

Beispiel 16

65

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,10 g (4,2 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,0 g (4,2 mmol) 4-(Trifluorme-

DE 199 15 601 A 1

thoxy)benzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 0,8 g (3,5 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,65 g Rohbase (121% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,64 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (41,7% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 178°C zersetzt.

5

10

Beispiel 17

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-furan-3-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

1,0 g (6,8 mmol) 3-Bromfuran wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Iso-propanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Röhren wurden 5,1 ml (8,1 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) so zuge-tropft, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Es wurde 30 Minuten nachgerührt und dann 1,57 g (6,8 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, bei Eisbadkühlung zugetropft und innerhalb zwei Stunden auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,15 g Rohbase (106% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 3 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,29 g Rohbase (63,4% der Theorie) erhalten, die auf eine 4 × 30 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Diisopropylether/Methanol 4,7 : 0,3 ergab 0,33 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,28 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-furan-3-ylcyclohexanol, Hydrochlorid (12,4% der Theorie) erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.

15

20

25

30

Beispiel 18

(1RS,2RS)-1-Butyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

2,43 g (7,2 mmol) (1-Bromnaphthalin-2-yloxy)-tert.-butyldimethylsilan wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und im Trockeneis/Isoopropanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Röhren und Stickstoff wurden 5,4 ml (8,6 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) zugetropft und 30 Minuten nachgerührt. 2,7 g (7,2 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, wurden zugetropft und der Ansatz innerhalb von zwei Stunden auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,65 g Flohbase erhalten (223% der Theorie), die mit 10 ml n-Hexan, 9 ml Methanol und 4,7 ml Salzsäure (2 N) versetzt wurden. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, das Methanol am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) abdestilliert, die Lösung mit Natriumcarbonatlösung (1 M) alkalisch gestellt (pH ca. 9) und bei RT dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,34 g Rohbase (53,4% der Theorie) erhalten, die auf eine 3,5 × 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 2 : 3 ergab 0,23 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,13 g (1RS,2RS)-1-Butyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (5,5% der Theorie) erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 110°C zersetzt.

35

40

45

50

Beispiel 19

(-)-cis,anti-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid und

55

(+)-cis,anti-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,78 g (32,1 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 7,13 g (31,0 mmol) 1-Brom-3,4-dichlorbenzol, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 6,0 g (26,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 10,4 g Rohbase (106% der Theorie) erhalten.

60

65

1,96 g (5,2 mmol) dieser Base wurden in 20 ml 2-Butanon gelöst, 0,78 g L(+)-Weinsäure (5,2 mmol) zugegeben, unter Erwärmen gelöst und eine Woche bei 4°C gelagert, wobei ein weißer Niederschlag entstand. Dieser wurde abfiltriert, mehrmals mit wenig 2-Butanon und Ether gewaschen, in 20 ml Wasser gelöst, mit 2 ml Natronlauge (32 m%) die Base

DE 199 15 601 A 1

freigesetzt und dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,69 g (1,8 mmol) Rohbase erhalten. Die optische Reinheit wurde per HPLC bestimmt. Die Rohbase wurde in Hexan – Isopropanol – Diethylamin (990 : 10 : 1) gelöst (0,1 Vol.-%), hiervon 20 µl eingespritzt und mit dem Fließmittel Hexan – Isopropanol – Diethylamin (990 : 10 : 1) bei einem Fluß von 1 ml/min über eine Säule Chiracel OD 250 × 4,6 mm mit Vorsäule (Firma Daicel) eluiert. Detektiert wurde bei einer Wellenlänge von 254 nm. Der Reinheitsgrad lag bei 98,8%ee. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,32 g (0,77 mmol) (–)-*cis,anti*-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (29,7% der Theorie) mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -27,9^\circ$ (Wasser) erhalten.

5 Die Mutterlauge des abfiltrierten Base/Weinsäure-Gemisches wurde eingeengt und wie bei dem zuvor erhaltenen Niederschlag die Base mit Natronlauge freigesetzt und anschließend ein Hydrochlorid mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon gefällt. Hieraus wurde wiederum mit Natronlauge die Base freigesetzt und 0,62 g (1,6 mmol) Rohbase erhalten. Diese Rohbase wurde in 6 ml 2-Butanon gelöst, 0,25 g (1,6 mmol) D (–)-Weinsäure zugegeben, die entstandene Fällung abfiltriert, mehrmals mit wenig 2-Butanon und Ether gewaschen, in 20 ml Wasser gelöst, mit 2 ml Natronlauge (32 m%) 10 15 20

die Base freigesetzt und dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,33 g (0,87 mmol) Rohbase erhalten. Die optische Reinheit wurde wie oben per HPLC bestimmt. Der Reinheitsgrad lag bei 98,5%ee. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,12 g (0,29 mmol) (+)-*cis,anti*-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (11,1% der Theorie) mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +27,3^\circ$ (Wasser) erhalten.

Beispiel 20

4-[1(RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxyethyl]phenol, Hydrochloride

25 0,38 g (15,5 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 3,81 g (15,5 mmol) 1-(4-Bromphenoxy)-1-ethoxyethan, gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht sie-
 30 dete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei 55°C nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbad-
 kühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Am-
 35 moniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 5,25 g Rohbase erhalten, die in 20 ml Ether gelöst und mit 10 ml Salzsäure (1 N) ver-
 setzt wurde. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und soviel Natriumhydrogencarbonat zugegeben, bis ein pH von ca. 8 erreicht war. Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat ge-
 trocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,96 g Rohbase (46,3% der Theorie) erhalten, aus der mit 0,49 ml Salzsäure (32 m%) und 20 ml Aceton 1,8 g des 4-[(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylami-
 nophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]-phenol, Hydrochlorid erhalten wurden (38,6% der Theorie), das sich beim Er-
 hitzen ab 140°C zersetzt.

Beispiel 21

(1RS,2RS)-2-(RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

45 Zu 1,37 g (14,2 mmol) trockenem Magnesiumchlorid, gelöst in 35 ml Tetrahydrofuran, wurden unter Stickstoff 1,01 g
 (25,9 mmol) Kalium gegeben und unter Rühren auf 65°C erwärmt. Die Suspension wurde drei Stunden zum Rückfluß erhitzt, 2,99 g (14,0 mmol) 2-Bromnaphthalin, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, zugetropft, 1,5 Stunden weitergerührt, auf RT abgekühlt, anschließend 2,65 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanols, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, zugetropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung
 50 wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,2 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 3 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten
 55 organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,42 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid (9,2% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 240°C zersetzt.

Beispiel 22

(1SR,2RS)-2-[*t*-(RS)-Dimethylamino-(4-trifluoromethylphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochloride

1. Stufe

65

N,N,N',N'-Tetramethyl-C-(4-trifluoromethylphenyl)methandiamine

Zu 55 g (0,315 mol) 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd wurden unter Rühren und Eisbadkühlung 81 ml (0,632 mol) Di-

DE 199 15 601 A 1

methylaminlösung (40 m% in Wasser) gegeben und 15 Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Kaliumcarbonatlösung und festes Kaliumcarbonat zugegeben, bis ein pH von ca. 9 erreicht war. Es wurde dreimal mit je 300 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Auf diese Weise wurden 68,3 g N,N,N',N'-Tetramethyl-C-(4-trifluormethylphenyl)methandiamin (87,8% der Theorie) erhalten.

5

2. Stufe



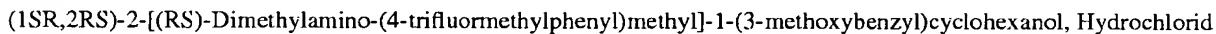
63 g (256 mmol) N,N,N',N'-Tetramethyl-C-(4-trifluormethylphenyl)methandiamin aus Stufe 1 wurden in 450 ml Ether gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Unter Stickstoff wurden 18,3 ml (256 mmol) Acetylchlorid zugetropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70°C gekühlt, 38,7 g (256 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen, gelöst in 300 ml Dichlormethan, zugetropft, die Mischung innerhalb von drei Stunden auf -30°C erwärmt und 15 Stunden bei dieser Temperatur gelagert. Zur Aufarbeitung wurden 200 ml halbkonzentrierte Salzsäure zugegeben und 5 Minuten nachgerührt.

10

Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Lösung bei RT mit 150 ml Ether extrahiert, mit 400 ml Ammoniaklösung (5 Vol.-%) versetzt und schnell dreimal mit je 400 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. Auf diese Weise wurden 63,1 g Rohbase (82,4% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 51,4 g des Hydrochlorid von (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]cyclohexanon (59,8% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 139–140°C erhalten.

15

3. Stufe



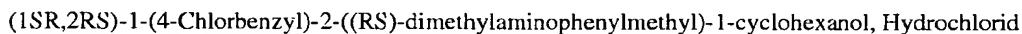
25

0,29 g (12,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,42 g (12,0 mmol) 3-Methoxybenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (10,0 mmol) des nach Stufe 2 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 5 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 5,60 g Rohbase (133% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,26 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (70,9% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 133°C zersetzt.

30

35

Beispiel 23



40

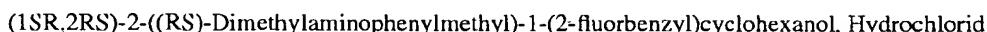
0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,99 g (15,6 mmol) 4-Chlorbenzylbromid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,48 g Rohbase (96,5% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,74 g (1SR,2RS)-1-(4-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid (34,0% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 208°C zersetzt.

45

50

55

Beispiel 24



55

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,85 g (15,6 mmol) 2-Fluorbenzylbromid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,50 g Rohbase (79,0% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,75 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (35,7% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 175°C zersetzt.

60

65

DE 199 15 601 A 1

Beispiel 25

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

- 5 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,87 g (15,6 mmol) 4-Fluorbenzylbromid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,51 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,59 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (52,8% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 203°C zersetzt.

15

Beispiel. 26

(1RS,2RS)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

- 20 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 3,39 g (15,6 mmol) 1-Brom-2,5-dimethoxybenzol, gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1,5 Stunden bei 65°C nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 5,17 g Rohbase (108% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 4,43 g (1RS,2RS)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (84,2% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 240°C erhalten.

30

Beispiel 27

(1SR,2RS)-1-(2-Chlor-4-fluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

- 35 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,79 g (15,6 mmol) 2-Chlor-4-fluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,52 g Rohbase (92,8% der Theorie) erhalten. Die Rohbase wurde in 45 ml 2-Butanon und etwas Essigsäureethylester gelöst, nacheinander 0,11 ml (6,0 mmol) Wasser und 1,52 ml (12,0 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben und der Ansatz 15 Stunden bei RT aufbewahrt. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) abdestilliert, der Rückstand in 20 ml Ether aufgenommen, der zurückbleibende Feststoff abfiltriert, mit kleinen Portionen Ether gewaschen und im Ölumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 4,45 g (1SR,2RS)-1-(2-Chlor-4-fluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (83,2% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 100°C zersetzt.

50

Beispiel 28

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

- 55 0,33 g (13,5 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,46 g (13,5 mmol) 4-tert.-Butylbenzylchlorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,18 g Rohbase (98,1% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,16 g (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (46,2% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 227–229°C erhalten.

65

DE 199 15 601 A 1

Beispiel 29

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,89 g (15,6 mmol) 3-Fluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,59 g Rohbase (104% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,42 g Rohbase (77,2% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,72 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (55,5% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 146–147°C erhalten.

Beispiel 30

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol, Hydrochlorid

1. Stufe

1-(3,4-Dihydronaphthalin-1-yl)-pyrrolidin

Zu 51,3 g (0,35 mol) α -Tetralon, gelöst in 1750 ml n-Hexan, wurden 74,9 g (1,05 mol) Pyrrolidin, gelöst in 350 ml n-Hexan, getropft und die Lösung mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Innerhalb einer Stunde wurden 36,6 g (0,19 mol) Titantetrachlorid, gelöst in 320 ml n-Hexan, bei 0–10°C zugetropft, zwei Stunden bei RT nachgerührt und die Suspension filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt und das zurückbleibende Öl zur Reinigung bei weniger als 1 mbar destilliert. Die Hauptfraktion siedete bei 90–94°C. Auf diese Weise wurden 56,6 g 1-(3,4-Dihydronaphthalin-1-yl)pyrrolidin (81,0% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

(2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on

Zu 625 ml (0,625 mol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Röhren 23,2 g (0,284 mol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 80 ml (0,568 mol) Triethylamin und 79 ml (0,625 mol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 29 ml (0,284 mol) Benzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 56,6 g (0,284 mol) 1-(3,4-Dihydronaphthalin-1-yl)-pyrrolidin aus Stufe 1 zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 300 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 300 ml Ether gewaschen und mit 750 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol. %) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 300 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Auf diese Weise wurden 52,3 g Rohbase (65,0% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 27,9 g Hydrochlorid von (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on (31,0% der Theorie) erhalten.

3. Stufe

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol, Hydrochlorid

0,31 g (12,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,90 g (12,9 mmol) 4-Brombenzotrifluorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 3,5 g (11,1 mmol) des nach Stufe 2 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on wurde mit 30 ml Wasser und 3 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 3,0 g (10,7 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,39 g Rohbase (73,0% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,12 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol, Hydrochlorid (22,0% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 200–202°C erhalten.

DE 199 15 601 A 1

Beispiel 31

(1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

5 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,0 ml (15,6 mmol) 2-Chlorbenzylchlorid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,50 g Rohbase (97,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Man erhielt 2,90 g Rohbase, die auf eine $3,5 \times 15$ cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 2 : 5 ergab 1,59 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,75 g (1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (34,2% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.

Beispiel 32

(1RS,2RS)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

20 2,61 g (13,0 mmol) 4-Brom-1,2-methylendioxybenzol wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70°C gekühlt. Unter Rühren wurden 7,9 ml (13,0 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Es wurde 30 Minuten nachgerührt und dann 3,0 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 9 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl)cyclohexanons, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, bei Eisbadkühlung zugetropft und innerhalb zwei Stunden auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,10 g Rohbase (98,8% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,96 g (1RS,2RS)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (43,2% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 109°C zersetzt.

Beispiel 33

(1SR,2RS)-1-(3-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

40 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,0 ml (15,6 mmol) 3-Chlorbenzylchlorid, gelöst in 15 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,55 g Rohbase (98,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Man erhielt 2,87 g Rohbase, die mit 5 ml Essigsäureethylester/n-Hexan 2 : 5 versetzt wurden. Der unlösliche Rückstand wurde abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 2,11 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,68 g (1SR,2RS)-1-(3-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (32,8% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 185–188°C gefällt wurde.

Beispiel 34

(1SR,2RS)-1-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

60 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 3,04 g (15,6 mmol) 2,4-Dichlorbenzylchlorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,14 g Rohbase (97,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 3 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, drei-

DE 199 15 601 A 1

mal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,19 g Rohbase erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,45 g (1SR,2RS)-1-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (8,1% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

5

Beispiel 35

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

10

(2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanon

Zu 67 ml (66,6 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Röhren 2,47 g (30,3 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 8,4 ml (60,5 mmol) Triethylamin und 8,4 ml (66,6 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 6,0 ml (30,3 mmol) 3-Phenoxybenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 4,58 g (30,3 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 45 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 45 ml Ether gewaschen und mit 115 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 45 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Auf diese Weise wurden 7,41 g Rohbase (75,7% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 4,83 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanon (44,4% der Theorie) erhalten.

15

20

25

2. Stufe

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

30

0,27 g (11,1 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,90 g (11,1 mmol) Benzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 3,7 g (11,4 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 3,0 g (9,3 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,51 g Rohbase (91,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,55 g Rohbase (65,9% der Theorie) erhalten, die auf eine 5 × 33 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1 : 4 ergab 1,92 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,51 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (12,1% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 189–190°C erhalten wurden.

35

40

45

Beispiel 36

50

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

0,32 g (13,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,22 g (13,0 mmol) Benzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 9 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,58 g Rohbase (93,7% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,2 g Rohbase (76,2% der Theorie) erhalten, die auf eine 5 × 33 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1 : 4 ergab 1,69 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,60 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (38,0% der Theorie) mit einem Schmelzbereich von 101–115°C erhalten wurden.

55

60

65

DE 199 15 601 A 1

Beispiel 37

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

5 0,33 g (13,5 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,62 g (13,5 mmol) 3-Chlormethylbenzotrifluorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,60 g (11,2 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,49 g Rohbase (104% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,49 g Rohbase erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,80 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid (37,4% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 184–186°C erhielt.

Beispiel 38

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

20 0,32 g (13,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,61 g (13,0 mmol) 3-Methoxybenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 9 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,87 g Rohbase (101% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,34 g Rohbase (61,2% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,04 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (48,4% der Theorie) erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 75°C zersetzt.

Beispiel 39

40 (1RS,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

45 (2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanon

Zu 471 ml (469 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Röhren 17,4 g (213 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 60 ml (427 mmol) Triethylamin und 60 ml (469 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 50 24 ml (213 mmol) 2-Chlorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 34 ml (213 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 300 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 300 ml Ether gewaschen und mit 770 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 300 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Auf diese Weise wurden 38,3 g Rohbase (67,5% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 33,6 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanon (52,0% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

60 0,27 g (11,1 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,32 g (11,1 mmol) 2-Bromnaphthalin, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 3,0 g (11,2 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrock-

DE 199 15 601 A 1

net, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 2,50 g (9,3 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,05 g Rohbase (110% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,2 g Rohbase (60,0% der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 26 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1 : 4 ergab 0,95 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,47 g (1RS,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid (11,3% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 230°C erhalten wurden.

Beispiel 40

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

(2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl) dimethylaminomethyl]cyclohexanon

Zu 214 ml (214 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Röhren 7,92 g (97,1 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 27 ml (194 mmol) Triethylamin und 27 ml (214 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 17,0 g (97,1 mmol) 3,4-Dichlorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 14,7 g (97,1 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 130 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 125 ml Ether gewaschen und mit 300 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 125 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Auf diese Weise wurden 26,6 g Rohbase (91% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 26,7 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon (81,8% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Aus 3,5 g (10,4 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 10 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 3,0 g (10,0 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 6,0 ml (12,0 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,05 g Rohbase (77,9% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,88 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (67,1% der Theorie) erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 200°C zersetzt.

Beispiel 41

(1SR,2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

3,0 g (10,0 mmol) des nach Beispiel 40 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 12,0 ml (12,0 mmol) Phenethylmagnesiumchlorid (1 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Man erhielt 3,88 g Rohbase (95,5% der Theorie), aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon nach Zugabe von 30 ml n-Hexan ein Öl erhalten wurde. Nach dekantieren der Lösemittel wurde das Öl in 5 ml Wasser und 20 ml Ether gerührt, die entstandene Fällung abfiltriert und getrocknet. Auf diese Weise wurden 3,04 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid (68,7% der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.

DE 199 15 601 A 1

Beispiel 42

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorophenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

5

1. Stufe

(2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorophenyl)methyl]cyclohexanon

Zu 532 ml (532 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Röhren 19,7 g (242 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 67 ml (483 mmol) Triethylamin und 67 ml (532 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 30,0 g (242 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 36,6 g (242 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 300 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 250 ml Ether gewaschen und mit 750 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 250 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Auf diese Weise wurden 51,0 g Rohbase (84,6% der Theorie) erhalten. Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 41,7 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorophenyl)methyl]cyclohexanon (60,3% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorophenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

25

Aus 3,2 g (11,2 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorophenyl)methyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 10 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 2,69 g (10,8 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 6,5 ml (12,9 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,42 g Rohbase (84,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,89 g Rohbase (78,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,58 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2[(RS)-dimethylamino-(4-fluorophenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (63,3% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 178°C erhalten wurden.

Beispiel 43

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl) dimethylaminomethyl]-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

45

1. Stufe

(2RS)-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon

Zu 94 ml (94 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Röhren 3,48 g (42,7 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 12 ml (85,4 mmol) Triethylamin und 12 ml (94 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 4,8 ml (42,7 mmol) 3-Chlorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 6,9 ml (42,7 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 60 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 60 ml Ether gewaschen und mit 150 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 60 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 8,97 g Rohbase (79,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 90 ml Wasser und 15 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 7,05 g Rohbase (62,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 7,38 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon (57,2% der Theorie) erhalten wurden.

65

DE 199 15 601 A 1

2. Stufe

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

Aus 2,5 g (8,27 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 2,0 g (7,5 mmol) dieser Base wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 4,5 ml (9,0 mmol) Phenylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,30 g Rohbase (88,8% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,18 g (1RS,2RS)-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid (76,2% der Theorie) erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 139°C zersetzt.

Beispiel 44

(1RS,2RS)-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-((RS)-3-dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid

0,76 g (31,2 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurde ein Gemisch aus 1,34 ml (15,6 mmol) Dibromethan und 3,52 g 1-Brom-2,4-dichlorbenzol, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,0 g (15,6 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,92 g Rohbase (100% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Na-tronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,53 g Rohbase erhalten, die auf eine 3,5 × 30 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1 : 4 ergab 2,74 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,46 g (1RS,2RS)-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-((RS)-3-dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid (45,6% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 192–195°C erhalten wurden.

Beispiel 45

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

2,0 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 42 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 4,5 ml (9,0 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,61 g Rohbase (97,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,24 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (41,8% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 161–163°C erhalten wurden.

Beispiel 46

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

0,27 g (11,3 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,93 g (11,3 mmol) Benzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,5 g (9,4 mmol) des nach Beispiel 39 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,18 g Rohbase (94,4% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,93 g Rohbase erhalten, die auf eine 3 × 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1 : 4 ergab 0,92 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,43 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (11,5% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 170°C erhalten wurden.

DE 199 15 601 A 1

Beispiel 47

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

5 0,24 g (9,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,81 g (9,9 mmol) 4-tert.-Butylbenzylchlorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,48 g (8,3 mmol) des nach Beispiel 40 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,69 g Rohbase (99,6% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,54 g (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (38,3% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 210°C zersetzt.

15

Beispiel 48

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

20 0,29 g (12,1 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,35 g (12,1 mmol) 3-Chlorbenzotrifluorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,51 g (10,1 mmol) des nach Beispiel 42 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 5 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,15 g Rohbase (101% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,10 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (69,1% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 210°C zersetzt.

30

Beispiel 49

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)bicyclohexyl-1-ol, Hydrochlorid

35 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 7,8 ml (15,6 mmol) Cyclohexylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,03 g Rohbase (98,5% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,22 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)bicyclohexyl-1-ol, Hydrochlorid (48,5% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 222–223°C erhalten wurden.

Beispiel 50

45

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

50 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt. Es wurden 2,44 g (15,6 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid, gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1,5 Stunden bei 65°C nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,26 g Rohbase (93,0% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,87 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (56,8% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.

60

(1SR,2RS)-1-(2,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

65 0,29 g (11,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,47 g (11,9 mmol) 2,4-Difluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,30 g (9,9 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natrium-

DE 199 15 601 A 1

sulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,78 g Rohbase (49,9% der Theorie) erhalten. Die wässrige Lösung wurde noch dreimal mit je 15 ml Ether und je 15 ml. Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,31 g Rohbase (36,7% der Theorie) erhalten. Aus beiden Basen wurde nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon das Hydrochlorid gefällt. Man erhielt aus der ersten Base 0,95 g (1SR,2RS)-1-(2,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (20,2% der Theorie), aus der zweiten Base 1,27 g (1SR,2RS)-1-(2,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (32,4% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 178°C.

Beispiel 52

5

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

10

0,22 g (9,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,65 g (9,0 mmol) 4-tert.-Butylbenzylchlorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,0 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 39 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,50 g Rohbase (80,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,03 g (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (30,5% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 225°C erhalten wurden.

15

20

Beispiel 53

25

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

2,0 g (6,2 mmol) des nach Beispiel 35 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 9 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 7,4 ml (9,0 mmol) Phenethylmagnesiumchlorid (1 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,55 g Rohbase (96,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol. %) die Base freigesetzt, dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,51 g Röhbase (56,8% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,31 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid (45,2% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 120°C zersetzt.

30

35

40

Beispiel 54

45

(1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

50

0,18 g (7,4 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,44 g (7,4 mmol) 3-Chlormethylbenzotrifluorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,0 g (6,2 mmol) des nach Beispiel 35 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,85 g Rohbase (95,3% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol. %) die Base freigesetzt, dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,94 g Rohbase (31,4% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,35 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-(trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (10,8% der Theorie) erhalten wurden. Zur Reinigung wurde das Hydrochlorid mit 120 ml Cyclohexan bei 50°C gerührt, im Eisbad abgekühlt, dekantiert und der Rückstand getrocknet. Auf diese Weise wurden 0,27 g Hydrochlorid (8,4% der Theorie) erhalten.

55

60

Beispiel 55

65

(1SR,2RS)-1-(2,5-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,29 g (11,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,47 g (11,9 mmol) 2,5-Difluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,30 g (9,9 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethyl-

DE 199 15 601 A 1

minophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,49 g Rohbase (97,8% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 10 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,75 g Rohbase (77,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,21 g (1SR,2RS)-1-(2,5-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (56,4% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 219–221°C erhalten wurden.

Beispiel 56

15 (1SR,2RS)-1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,29 g (11,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,47 g (11,9 mmol) 3,4-Difluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,30 g (9,9 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,58 g Rohbase (100% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 10 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,31 g Rohbase (64,7% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,0 g (1SR,2RS)-1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (51,0% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 185–188°C erhalten wurden.

Beispiel 57

(1SR,2RS)-1-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

35 0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,79 g (15,6 mmol) 2-Chlor-6-fluorbenzylchlorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,00 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,92 g Rohbase (101% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,28 g (1SR,2RS)-1-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (61,2% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 225°C zersetzt.

Beispiel 58

(1SR,2RS)-1-(2,3-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

50 0,41 g (16,8 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 3,47 g (16,8 mmol) 2,3-Difluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 3,23 g (14,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 5,13 g Rohbase (102% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,67 g (1SR,2RS)-1-(2,3-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (30,0% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 140°C zersetzt.

DE 199 15 601 A 1

Beispiel 59

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

5

(2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon

Zu 407 ml (407 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Röhren 15,1 g (185 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 52 ml (370 mmol) Triethylamin und 52 ml (407 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 26,0 g (185 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 12,0 ml (185 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 280 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 280 ml Ether gewaschen und mit 700 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 280 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 16,2 g Rohbase (33,0% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 14,8 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon (57,2% der Theorie) erhalten wurden.

10

15

20

2. Stufe

25

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Aus 2,5 g (8,27 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 1,80 g (6,75 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 4,05 ml (8,13 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Es wurden 2,30 g Rohbase (94,9% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,24 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (46,7% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.

30

35

Beispiel 60

35

(1RS,2RS,3SR)-1-Dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-diphenylpentan-3-ol, Hydrochlorid

40

1. Stufe

1-(1-Ethylpropenyl)pyrrolidin

Zu 40 g (0,464 mol) 3-Pentanon, gelöst in 1600 ml n-Pantan, wurden 99 g (1,39 mol) Pyrrolidin, gelöst in 460 ml n-Pantan, getropft und die Lösung mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Innerhalb einer Stunde wurden 48,4 g (0,255 mol) Titanetrachlorid, gelöst in 480 ml n-Pantan, bei 0–10°C zugetropft, zwei Stunden bei RT nachgerührt und die Suspension filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt und auf diese Weise 44,3 g 1-(1-Ethylpropenyl)pyrrolidin (68,6% der Theorie) erhalten.

45

50

2. Stufe

50

(1RS,2RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-on

Zu 700 ml (700 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Röhren 25,9 g (318 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 89 ml (636 mmol) Triethylamin und 89 ml (700 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 33,8 g (318 mmol) Benzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 44,3 g (318 mmol) 1-(1-Ethylpropenyl)pyrrolidin aus Stufe 1 zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 480 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 480 ml Ether gewaschen und mit 1200 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 480 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 51,3 g Rohbase (73,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 26,5 g des Hydrochlorids von (1RS,2RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-on (32,6% der Theorie) erhalten wurden.

55

60

65

DE 199 15 601 A 1

3. Stufe

(1RS,2RS,3SR)-1-Dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-diphenylpentan-3-ol, Hydrochlorid

5 Aus 2,5 g (9,77 mmol) des nach Stufe 2 erhaltenen Hydrochlorids von (1RS,2RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-on wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 1,90 g (8,7 mmol) dieser Base wurden in 13 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 10,4 ml (10,4 mmol) Phenethylmagnesiumchlorid (1 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,96 g Rohbase (69,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,72 g Rohbase erhalten, die auf eine $3,5 \times 25$ cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1 : 4 ergab 0,41 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,19 g (1RS,2RS,3SR)-1-Dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-diphenylpentan-3-ol, Hydrochlorid (6,0% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 63–66°C erhalten wurden.

Beispiel 61

(1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

25 0,22 g (9,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,45 g (9,0 mmol) 2-Chlorbenzylchlorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,00 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 39 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,57 g Rohbase (87,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,74 g Rohbase erhalten, die auf eine 3×15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1 : 4 ergab 0,60 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,42 g (1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (12,9% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 146–147°C erhalten wurden.

Beispiel 62

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

45 1. Stufe

(2RS)-2-[(RS)-(4-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon

50 Zu 71 ml (71 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 2,64 g (32,4 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 9,0 ml (65 mmol) Triethylamin und 9,0 ml (71 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 6,0 g (32,4 mmol) 4-Brombenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 5,2 ml (2,45 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 50 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 50 ml Ether gewaschen und mit 120 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 7,37 g Rohbase (73,3% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6,48 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(4-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon (57,6% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

65 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

Aus 2,0 g (5,77 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-[(RS)-(4-Bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal

DE 199 15 601 A 1

mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 1,70 g (5,5 mmol) dieser Base wurden in 8,5 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 3,3 ml (6,6 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,91 g Rohbase (86,6% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,86 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (35,9% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 151°C zersetzt.

5

10

Beispiel 63

(1RS,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl) dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,22 g (9,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,03 g (9,0 mmol) 4-Brombenzotrifluorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,00 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 59 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,65 g Rohbase (85,4% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,50 g Rohbase (16,2% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,20 g (1RS,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (6,0% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 240°C erhalten wurden.

15

20

25

30

Beispiel 64

(1SR,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,22 g (9,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,76 g (9,0 mmol) 3-Chlormethylbenzotrifluorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,00 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 59 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,46 g Rohbase (45,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 15 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,33 g Rohbase (10,3% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,12 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (3,6% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 115°C zersetzt.

35

40

45

50

Beispiel 65

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

0,15 g (6,3 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,15 g (6,3 mmol) 4-tert.-Butylbenzylchlorid, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 1,70 g (5,3 mmol) des nach Beispiel 35 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanon wurden in 5 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,01 g Rohbase (68,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die Vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,70 g Rohbase erhalten, die auf eine 3 × 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1 : 4 ergab 0,40 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,22 g (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (8,2% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 192–195°C erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 92°C zersetzt.

55

60

65

DE 199 15 601 A 1

Beispiel 66

4-((RS)-Dimethylamino-[(1RS,2RS)-2-hydroxy-2-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexyl]methyl}benzonitril, Hydrochlorid

5

1. Stufe

4-[(RS)-Dimethylamino-((RS)-2-oxocyclohexyl)methyl]benzonitril

10 Zu 75 ml (75 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Röhren 2,8 g (34,3 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 9,6 ml (68,6 mmol) Triethylamin und 9,5 ml (75,5 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 4,50 g (34,3 mmol) 4-Cyanobenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 5,5 ml (34,3 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 50 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 50 ml Ether gewaschen und mit 130 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 8,2 g Rohbase (93% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6,75 g des Hydrochlorids von 4-[(RS)-Dimethylamino-((RS)-2-oxocyclohexyl)methyl]benzonitril (67,2% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

25 4-((RS)-Dimethylamino-[(1RS,2RS)-2-hydroxy-2-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexyl]methyl}benzonitril, Hydrochlorid

30 0,34 g (14,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 3,16 g (14,0 mmol) 4-Brombenzotrifluorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. Aus 3,5 g (12,0 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von 4-[(RS)-Dimethylamino-((RS)-2-oxocyclohexyl)methyl]benzonitril wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 3,0 g (11,7 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. 35 Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,52 g Rohbase (74,7% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,17 g 4-((RS)-Dimethylamino-[(1RS,2RS)-2-hydroxy-2-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexyl]methyl}benzonitril, Hydrochlorid (3,3% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 250°C erhalten wurden.

Beispiel 67

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

45

1. Stufe

(2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanon

50 Zu 183 ml (183 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Röhren 6,79 g (83,2 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 23 ml (166 mmol) Triethylamin und 23 ml (183 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 10,0 g (83,2 mmol) 2-Tolualdehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 13,4 ml (83,2 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 125 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 125 ml Ether gewaschen und mit 310 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 125 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 11,8 g Rohbase (57,8% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 10,4 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanon (44,4% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

65 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

Aus 3,0 g (10,6 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je

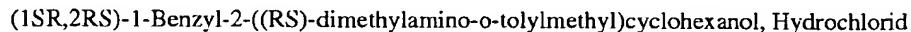
DE 199 15 601 A 1

30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 2,50 g (10,2 mmol) dieser Base wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 6,1 ml (12,2 mmol) Phenylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,12 g Rohbase (94,5% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,97 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid (53,7% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 137°C zersetzt.

5

10

Beispiel 68

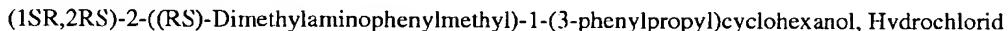


2,0 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 67 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 6,1 ml (12,2 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 158 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,39 g Rohbase (98,5% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,83 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (21,8% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 180–183°C erhalten wurden.

15

20

Beispiel 69



25

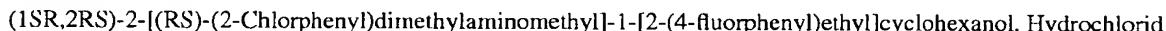
0,32 g (13,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,58 g (13,0 mmol) 1-Brom-3-phenylpropan, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,50 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,73 g Rohbase (98,2% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,92 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (67,7% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 90°C zersetzt.

30

35

40

Beispiel 70



45

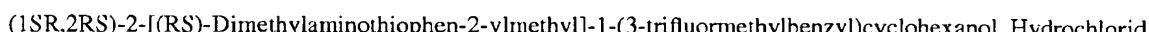
50

0,22 g (9,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 1,83 g (9,0 mmol) 1-(2-Bromoethyl)-4-fluorobenzol, gelöst in 5 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,00 g (7,5 mmol) des nach Beispiel 39 hergestellten (2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,85 g Rohbase (97,2% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,74 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (54,1% der Theorie) erhielt, das sich beim Erhitzen ab 170°C zersetzt.

55

60

Beispiel 71



1. Stufe



65

Zu 118 ml (118 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Röhren 4,36 g (53,5 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 15 ml (107 mmol) Triethylamin und 15 ml (118 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 6,0 g (53,5 mmol) Thiophen-2-carboxaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 8,6 ml (53,5 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 80 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 80 ml Ether gewaschen und mit 200 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisch ge-

DE 199 15 601 A 1

stellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 80 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 8,09 g Rohbase von (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl)cyclohexanon (63,7% der Theorie) erhalten.

5

2. Stufe

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,31 g (12,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,46 g (12,6 mmol) 3-Chlormethylbenzotrifluorid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,50 g (10,5 mmol) des nach Stufe 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,33 g Rohbase (79,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 20 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,63 g Rohbase (15,0% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,39 g (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (8,5% der Theorie) erhielt, das sich ab 98°C zersetzt.

Beispiel 72

25

Methyl-4-[(1RS,2RS)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]benzoat, Hydrochlorid

Zu 2,72 g (10,4 mmol) Methyl-4-iodbenzoat, gelöst in 20 ml Ether und mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -40°C gekühlt, wurden 5,6 ml (10,4 mmol) Isopropylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Ether) getropft und eine Stunde nachgerührt. 2,0 g (8,65 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei -40°C zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,19 g Rohbase (100% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,49 g Methyl-4-[(1RS,2RS)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]benzoat, Hydrochlorid (57,3% der Theorie) erhielt, das sich ab 140°C zerstetzt.

Beispiel 73

40

(1RS,2SR,4SR)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

45

1-(4-Phenylcyclohex-1-enyl)pyrrolidin

Zu 30,0 g (0,172 mol) 4-Phenylcyclohexanon, gelöst in 860 ml n-Hexan, wurden 36,8 g (0,517 mol) Pyrrolidin, gelöst in 170 ml n-Hexan, getropft und die Lösung mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Innerhalb einer Stunde wurden 18,0 g (0,095 mol) Titantrachlorid, gelöst in 140 ml n-Hexan, bei 0–10°C zugetropft, zwei Stunden bei RT nachgerührt und die Suspension filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt und das zurückbleibende Öl zur Reinigung bei weniger als 1 mbar destilliert; die Hauptfraktion siedete bei 135°C. Es wurden 22,2 g Rohprodukt erhalten, die wegen unvollständigen Umsatzes erneut in der Kälte mit 27,2 g (0,379 mol) Pyrrolidin, gelöst in 125 ml n-Hexan, und 13,1 g (0,069 Mol) Titantrachlorid, gelöst in 140 ml n-Hexan, versetzt und anschließend für zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt wurden. Auf diese Weise wurden 20,2 g 1-(4-Phenylcyclohex-1-enyl)pyrrolidin (51,7% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

(2RS,4SR)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanon

60

Zu 58 ml (58 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühen 2,15 g (26,4 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 7,4 ml (52,8 mmol) Triethylamin und 7,3 ml (58,0 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 2,80 g (26,4 mmol) Benzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 6,00 g (26,4 mmol) 1-(4-Phenylcyclohex-1-enyl)pyrrolidin aus Stufe 1 zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 40 ml halkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 40 ml Ether gewaschen und mit 100 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisich gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Na-

DE 199 15 601 A 1

triunsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 6,77 g Rohbase (83,5% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 5,95 g des Hydrochlorids von (2RS,4SR)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanon (65,5% der Theorie) erhalten wurden.

5

3. Stufe

(1RS,2SR,4SR)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

Aus 2,5 g (7,27 mmol) des nach Stufe 2 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS,4SR)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanons wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 2,00 g (6,51 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 3,9 ml (7,8 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,12 g Rohbase (84,6% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,67 g (1RS,2SR,4SR)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid (60,7% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 240°C erhalten wurden.

10

15

20

Beispiel 74

(1RS,2RS)-1-(4-Bromphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

2,78 g (9,8 mmol) 1-Brom-4-iodbenzol wurden in 10 ml Ether gelöst, im Eisbad (Methanol/Eis) auf -10°C gekühlt und 5,45 ml (10, 1 mmol) Isopropylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) zugetropft. Nach einer Stunde Röhren wurden bei 0°C 2,5 g (10,8 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 30 ml Ether, zugetropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,13 g Rohbase (98,4% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 25 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,07 g Rohbase (54,4% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,01 g (1RS,2RS)-1-(4-Bromphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (43,8% der Theorie) erhielt, das sich ab 165° zersetzt.

25

30

35

Beispiel 75

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-1-ylcyclohexanol, Hydrochlorid

0,824 g (3,24 mmol) 1-Iodnaphthalin wurden in 2 ml Ether gelöst, auf -10°C gekühlt und 1,62 ml (3,24 mmol) Isopropylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) zugetropft. Nach einer Stunde Röhren wurden bei 0°C 0,50 g (2,16 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 2 ml Ether, zugetropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 2 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 5 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,00 g Rohbase (129% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,23 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-1-ylcyclohexanol, Hydrochlorid (17,9% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 250°C erhalten wurden.

40

45

50

Beispiel 76

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,811 g (3,24 mmol) 2-Methylmercaptoiodbenzol wurden in 2 ml Ether gelöst, auf -10°C gekühlt und 1,62 ml (3,24 mmol) Isopropylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) zugetropft. Nach einer Stunde Röhren wurden bei °C 0,50 g (2,16 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 2 ml Ether, zugetropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 2 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 5 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 0,84 g Rohbase (109% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,483 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (38,0% der Theorie) erhalten wurden, das sich ab 230°C zersetzt.

55

60

65

DE 199 15 601 A 1

Beispiel 77

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

5

1. Stufe

(2RS)-2-((RS)-Dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanon

Zu 520 ml (520 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Röhren 19,3 g (237 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 66 ml (474 mmol) Triethylamin und 66 ml (521 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 37,0 g (237 mmol) 2-Naphthaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 38 ml (237 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 350 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 350 ml Ether gewaschen und mit 890 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 350 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 54,7 g Rohbase (82,1% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 50,8 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanon (67,5% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

25

Aus 3,0 g (9,44 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 2,5 g (8,9 mmol) dieser Base wurden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 5,3 ml (10,7 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,17 g Rohbase (99,2% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,4 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanot, Hydrochlorid (68,1% der Theorie) erhielt, das sich ab 180°C zersetzt.

Beispiel 78

40

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

(2RS)-2-((RS)-Dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanon

45

Zu 280 ml (280 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Röhren 10,4 g (128 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 35,5 ml (255 mmol) Triethylamin und 35,5 ml (280 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 25,0 g (128 mmol) Pentafluorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 20,5 ml (128 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 190 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 190 ml Ether gewaschen und mit 480 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 190 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 30,2 g Rohbase (73,7% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 14,7 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanon (32,3% der Theorie) erhalten wurden.

2. Stufe

60

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

65

Aus 3,0 g (8,39 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanon wurde mit 30 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. 2,5 g (7,8 mmol) dieser Base wurden in 12 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 4,7 ml (9,3 mmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eis-

DE 199 15 601 A 1

badkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,46 g Rohbase (76,4% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,68 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminopentafluorphenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (19,4% der Theorie) erhielt, das sich ab 100°C zersetzt.

5

Beispiel 79

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

10

1. Stufe

(2RS)-2-((RS)-Phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanon

10 g (47,7 mmol) 1-Benzylidenpiperidiniumchlorid wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und im Kältebad (Isopropanol/Trockeneis) auf -70°C gekühlt. Es wurden 7,21 g (47,7 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und 15 Stunden bei RT weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 70 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 70 ml Ether gewaschen und mit 180 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 70 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 8,73 g Rohbase (67,5% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6,3 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanon (42,9% der Theorie) erhalten wurden.

15

20

2. Stufe

(1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

25

Aus 2,5 g (8,12 mmol) des nach Stufe 1 erhaltenen Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)-Phenylpiperidin-1-ylmethyl)-cyclohexanon wurde mit 25 ml Wasser und 5 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt.

30

2,00 g (7,4 mmol) dieser Base wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 4,4 ml (8,8 nmol) Benzylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,29 g Rohbase (85,4% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,05 g (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (35,7% der Theorie) erhielt, das sich ab 218°C zersetzt.

35

40

Beispiel 80

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

45

0,76 g (31,0 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Ether p.a. gerührt. Man tropfte 4,46 ml (31,0 mmol) 4-Brombenzotrifluorid, gelöst in 15 ml Ether, so zu, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 6,0 g (26,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 8,49 g Rohbase (86,7% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 6,62 g (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (61,7% der Theorie) erhielt, das sich ab 170°C zersetzt.

50

55

Beispiel 81

(1RS,2RS,3SR)-3-(4-tert.-Butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ol, Hydrochlorid

55

0,33 g (13,7 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Man tropfte 2,50 g (13,7 mmol) 4-tert.-Butylbenzylchlorid, gelöst in 10 ml Ether, so zu, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,60 g (11,2 mmol) des nach Beispiel 60 hergestellten (1RS,2RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,93 g Rohbase (93,8% der Theorie) erhalten, die auf eine 3,5 × 30 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/Hexan 1 : 4 ergab 0,59 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon

60

65

DE 199 15 601 A 1

0,26 g (1RS,2RS,3SR)-3-(4-tert.-Butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ol, Hydrochlorid (5,6% der Theorie) erhalten wurden, das sich ab 91°C zersetzt.

Beispiel 82

5

(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid

2,50 g (9,3 mmol) des nach Beispiel 67 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei Eisbadkühlung zu 12,2 ml (12,2 mmol) Phenethylmagnesiumchlorid (1 M Lösung in Tetrahydrofuran) getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Man erhielt 3,32 g Rohbase (92,7% der Theorie), aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,09 g (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid (52,9% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 187°C erhalten wurden.

Beispiel 83

20

(1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

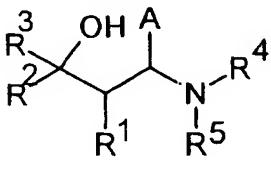
25

0,31 g (12,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Ether p.a. gerührt. Es wurden 2,30 g (12,6 mmol) 4-tert.-Butylbenzylbromid, gelöst in 10 ml Ether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei RT nachgerührt. 2,50 g (10,5 mmol) des nach Beispiel 71 hergestellten (2RS)-2-((RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Ether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei RT dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,69 g Rohbase (90,7% der Theorie) erhalten, aus der man nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,16 g (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid (26,2% der Theorie) erhielt, das sich ab 210°C zersetzt.

Patentansprüche

1. Substituierte 3-Amino-3-arylpropan-1-ole der allgemeinen Formel I,

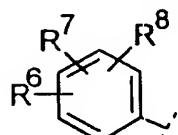
35



40

worin
R¹, R², jeweils unabhängig voneinander, C₁₋₆-Alkyl oder R¹ und R² zusammen einen (CH₂)₂₋₆-Ring bilden, der auch benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann,
R³ C₂₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Aryl mit gegebenenfalls Heteroatomen im Ringsystem, C₁₋₃-Alkylphenyl, ein substituiertes Phenyl der Formel XI

45

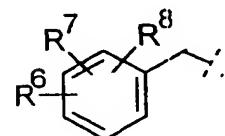


50

XI,

ein substituiertes Benzyl der Formel XII

55

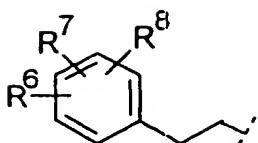


60

XII

oder

ein substituiertes Phenethyl der Formel XIII



5

XIII

R^4 , R^5 , jeweils unabhängig voneinander, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl oder R^4 und R^5 zusammen einen $(CH_2)_{3-6}$ - oder $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ -Ring bilden, 10

R^6 bis R^8 , jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, CHF_2 , CF_3 , CH, OCF_3 , OR^{14} , $NR^{15}R^{16}$, SR^{14} , Phenyl, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , C_{1-6} -Alkyl, CN, $COOR^{14}$, $CONR^{15}R^{16}$ oder R^6 und R^7 zusammen einen OCH_2O , OCH_2CH_2O , $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$ oder $(CH_2)_4$ -Ring bilden, worin

R^{14} C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl und

R^{15} , R^{16} , jeweils unabhängig voneinander, H, C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, und A ein Arylrest, der gegebenenfalls Heteroatome im Ringsystem aufweist, bedeuten,

und deren Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$ -Ring bilden, der benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, R^3 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, der benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, R^3 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^3 ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R^1 , R^2 , R^4 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIV

15

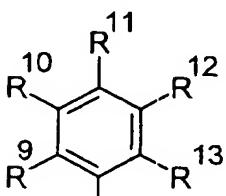
20

25

30

35

40



XIV,

worin

R^9 bis R^{13} , jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, CN, $COOR^{14}$, NO_2 oder R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O - oder OCH_2CH_2O -Ring bilden,

45

R^{14} C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl

oder Thiophen bedeutet und R^1 bis R^5 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$ -Ring bilden, der benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, R^3 ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R^4 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

50

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, der benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIV oder Thiophen, R^3 ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R^4 bis R^5 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

55

8. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIV oder Thiophen, R^3 ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R^4 bis R^5 die Bedeutung gemäß der Definition des Anspruchs 1 besitzen.

60

9. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, A Thiophen, R^3 ein Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XI, substituiertem Benzyl der Formel XII oder substituiertem Phenethyl der Formel XIII darstellt, R^4 bis R^5 die Bedeutung gemäß der Definition des Anspruchs 1 besitzen.

10. Verbindungen gemäß Anspruch 1:

65

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorophenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

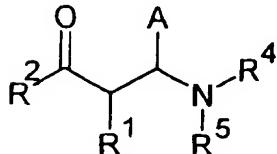
(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid

DE 199 15 601 A 1

- 3-[(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]phenol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-(4-Chlorphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 5 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-p-tolylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-(4-Dimethylaminophenyl)-2-[(RS)-dimethylaminophenylmethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 10 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluor-3-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 15 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-furan-3-ylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-Butyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (+)-cis,anti-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (-)-cis,anti-1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 4-[(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]phenol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid
 20 (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-trifluormethylphenyl)methyl]-1-(3-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(4-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 25 (1RS,2RS)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(2-Chlor-4-fluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ol, Hydrochlorid
 30 (1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-[(RS)-dimethylamino-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(3-Chlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 35 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylaminophenyl-(3-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-naphthalin-2-ylcyclohexanol, Hydrochlorid
 40 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-[(RS)-(3,4-Dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(3-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-[(RS)-3-dimethylaminophenylmethyl]-1-cyclohexanol, Hydrochlorid
 45 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3,4-dichlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(4-fluorphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 50 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)bicyclohexyl-1-ol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(2,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-(3-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid
 55 (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(2,5-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 60 (1SR,2RS)-1-(2,3-Difluorbenzyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS,3SR)-1-Dimethylamino-3-ethyl-2-methyl-1,5-diphenylpentan-3-ol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(2-Chlorbenzyl)-2-[(RS)-(2-chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-[(RS)-(4-bromphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 65 (1RS,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-[(RS)-(4-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-dimethylamino-(3-phenoxyphenyl)methyl]cyclohexanol, Hydrochlorid

DE 199 15 601 A 1

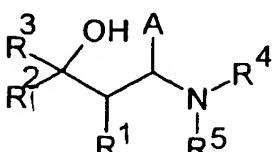
- rid
 4-[(RS)-Dimethylamino-[(1RS,2RS)-2-hydroxy-2-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexyl]methyl]benzonitril, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-[(RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl]-1-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylamino-o-tolylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-phenylpropyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorophenyl)dimethylaminomethyl]-1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-[(RS)-Dimethylaminothiophen-2-ylmethyl]-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 Methyl-4-[(1RS,2RS)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-1-hydroxycyclohexyl]benzoat, Hydrochlorid
 (1RS,2SR,4SR)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)-4-phenylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-(4-Bromophenyl)-2-((RS)-dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-naphthalin-1-ylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(2-methylsulfanylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminonaphthalin-2-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-dimethylaminopentafluorophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-Benzyl-2-((RS)-phenylpiperidin-1-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid
 (1RS,2RS,3SR)-3-(4-tert.-Butylbenzyl)-1-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpentan-3-ol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylamino-o-tolylmethyl)-1-phenethylcyclohexanol, Hydrochlorid
 (1SR,2RS)-1-(4-tert.-Butylbenzyl)-2-[(RS)-dimethylaminothiophen-2-ylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid.
11. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.
12. Arzneimittel nach Anspruch 11 mit analgetischer Wirkung.
13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 dadurch gekennzeichnet, daß eine Mannich-Base der allgemeinen Formel II



30

worin R¹ bis R⁵ und A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I besitzen, mit einer metallorganischen Verbindungen R³Y, worin Y MgCl, MgBr, MgI oder Li und R³ gemäß Formel I bedeutet, zu einem Alkohol der allgemeinen Formel I umgesetzt wird

35



40

worin R¹ bis R⁵ und A die Bedeutung gemäß Formel I haben.

45

14. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 als Wirkstoff in einem Arzneimittel.

50

15. Verwendung einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Schmerzbekämpfung.

16. Verwendung nach Anspruch 15 zur Bekämpfung neuropathischer Schmerzen.

55

60

65

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)